

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

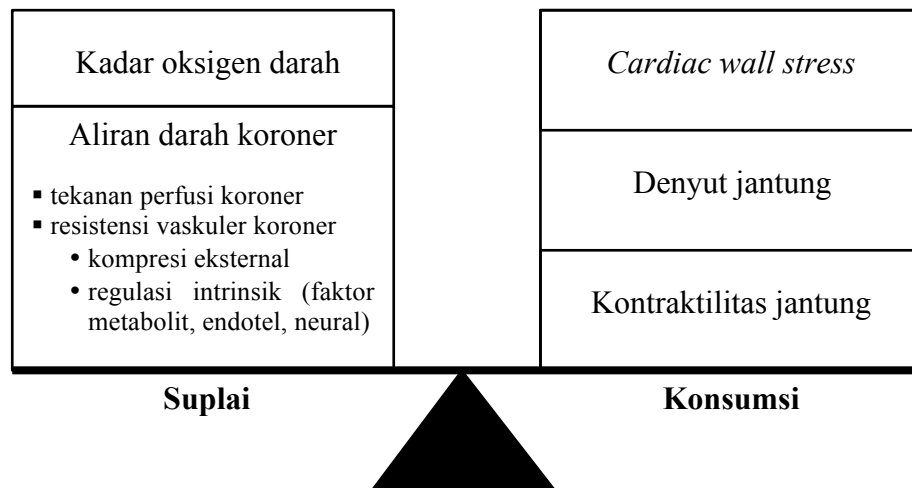
2.1 Hipertrofi Jantung Pasca-Infark Miokardium

2.1.1 Infark Miokardium

Infark miokardium (IM) adalah suatu keadaan patologis pada otot jantung dimana terjadi nekrosis jaringan akibat iskemia yang signifikan dan berkepanjangan.^{1,2} Kondisi iskemia miokardium ini diakibatkan adanya ketidakseimbangan antara konsumsi oksigen dan suplainya sehingga terjadi hipoksia jaringan yang dapat berujung pada kematian jaringan. Pada jantung normal, kebutuhan oksigen miokardium mampu dipenuhi secara adekuat oleh suplai pembuluh koroner jantung. Apabila aktivitas jantung meningkat, kebutuhan metabolik jantung juga meningkat dan akan diikuti oleh peningkatan suplai oksigen untuk miokardium sehingga keseimbangan energi tercapai.²⁶

Suplai oksigen miokardium tergantung pada kadar oksigen dalam darah dan laju aliran darah pada pembuluh koroner. Namun, berbeda dari mayoritas organ lainnya, jantung tidak bisa meningkatkan ekstraksi oksigen lebih jauh saat kebutuhannya naik karena dalam keadaan basal pun jantung cenderung sudah memanfaatkan oksigen semaksimal mungkin dari kadar oksigen yang tersedia. Oleh sebab itu, suplai oksigen tambahan hanya bisa dipenuhi melalui peningkatan laju aliran suplainya, dimana autoregulasi pada resistensi pembuluh koroner jantung memegang peranan terpenting. Faktor-faktor yang terlibat dalam regulasi ini di antaranya yaitu faktor metabolit lokal, faktor endotel, dan inervasi neural. Di samping suplai oksigen, determinan utama yang berpengaruh menentukan tingkat

kebutuhan oksigen miokardium adalah *cardiac wall stress*, denyut jantung, dan kontraktilitas.²⁶ Keseimbangan antara suplai dan konsumsi oksigen miokardium secara komprehensif dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 1. Determinan utama keseimbangan suplai dan konsumsi oksigen miokardium²⁶

Interaksi faktor-faktor pada ilustrasi di atas berperan sebagai pengatur tonus pembuluh darah koroner dalam rangka pemenuhan keseimbangan antara konsumsi dan suplai yang seimbang pada keadaan aktivitas jantung yang meningkat. Sebagai contoh, stimulasi katekolamin pada jantung awalnya akan menyebabkan vasokonstriksi koroner melalui efek neural reseptor α -adrenergik. Namun, stimulasi katekolamin juga meningkatkan konsumsi oksigen miokardium dengan adanya peningkatan kontraktilitas dan denyut jantung melalui efek β_1 -adrenergik yang menyebabkan metabolit-metabolit lokal terakumulasi sehingga *net effect* yang diperoleh pada akhirnya adalah vasodilatasi koroner sebagai bentuk kompensasi.²⁶

Pelbagai penyebab dapat mengganggu keseimbangan suplai dan konsumsi oksigen jantung sehingga terjadi iskemia miokardium seperti plak aterosklerosis

pada pembuluh darah koroner, hipotensi yang mengakibatkan penurunan tekanan perfusi, penurunan kadar oksigen darah yang signifikan, takikardia berat, hipertensi akut masif, maupun stenosis aorta yang parah. Nasib akhir dari miokardium yang mengalami iskemia ini, apapun etiologinya, akan tergantung pada tingkat keparahan dan durasi ketidakseimbangan energi.²⁶ Apabila jejas iskemia cukup signifikan, berkepanjangan, dan tidak lagi mampu terkompensasi maka akan berakibat pada kematian jaringan otot jantung (infark miokardium).

Berdasarkan karakteristik patologis dan perbedaan pada gambaran klinis serta prognosisnya, IM dapat diklasifikasikan menjadi tipe-tipe sebagai berikut:

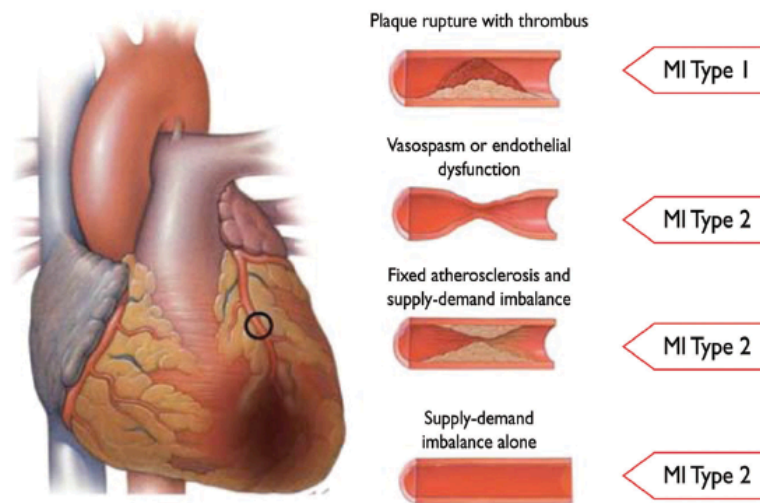
Tabel 2. *Universal classification of myocardial infarction (MI)*¹

Type 1: Spontaneous MI
Spontaneous MI related to atherosclerotic plaque rupture, ulceration, fissuring, erosion, or dissection with resulting intraluminal thrombus in one or more of the coronary arteries leading to decreased myocardial blood flow or distal platelet emboli with ensuing myocyte necrosis. The patient may have underlying severe coronary artery disease (CAD) but on occasion non-obstructive or no CAD.
Type 2: MI secondary to an ischaemic imbalance
In instances of MI with necrosis where a condition rather than CAD contributes to an imbalance between myocardial oxygen supply and/or demand, e.g. coronary endothelial dysfunction, coronary artery spasm, coronary embolism, tachy-/brady-arrhythmias, anaemia, respiratory failure, hypotension, and hypertension with or without left ventricular hypertrophy (LVH).
Type 3: MI resulting in death when biomarker values are unavailable
Cardiac death with symptoms suggestive of myocardial ischaemia and presumed new ischaemic electrocardiogram (ECG) changes or new left bundle branch block (LBBB), but death occurring before blood samples could be obtained, before cardiac biomarker could rise, or in rare cases cardiac biomarkers were not collected.

Tabel 2. Universal classification of myocardial infarction (MI)¹ (lanjutan)

Type 4a: MI related to percutaneous coronary intervention (PCI)
MI associated with PCI is arbitrarily defined by elevation of cardiac troponin (cTn) values $>5 \times 99^{\text{th}}$ percentile upper reference limit (URL) in patients with normal baseline values ($\leq 99^{\text{th}}$ percentile URL) or a rise of cTn values $>20\%$ if the baseline values are elevated and are stable or falling. In addition, either (i) symptoms suggestive of myocardial ischaemia, or (ii) new ischaemic ECG changes of new LBBB, or (iii) angiographic loss of patency of a major coronary artery or a side branch or persistent slow or no-flow or embolization, or (iv) imaging demonstration of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality are required.
Type 4b: MI related to stent thrombosis
MI associated with stent thrombosis is detected by coronary angiography or autopsy in the setting of myocardial ischaemia and with a rise and/or fall of cardiac biomarkers values with at least one value above the 99^{th} percentile URL.
Type 5: MI related to coronary artery bypass grafting (CABG)
MI associated with CABG is arbitrarily defined by elevation of cardiac values $>10 \times 99^{\text{th}}$ percentile URL patients with normal baseline cTn values ($\leq 99^{\text{th}}$ percentile URL). In addition, either (i) new pathological Q waves or new LBBB, or (ii) angiographic documented new graft or new native coronary artery occlusion, or (iii) imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.

Pada kasus dengan jejas pada miokardium yang disertai nekrosis, dimana kondisi *selain* CAD juga menyebabkan ketidakseimbangan antara suplai dan/atau kebutuhan oksigen pada miokardium, istilah 'IM tipe 2' digunakan (Gambar 2). Sebagai contoh yaitu pada pasien yang keadaannya kritis atau pasien yang menjalani pembedahan mayor (nonjantung) dimana kadar *biomarker* jantung dapat meningkat akibat efek toksik dari katekolamin endogen maupun eksogen yang tinggi dalam sirkulasi.¹



Gambar 2. Perbedaan IM tipe 1 dan 2¹

2.1.2 Infark Miokardium yang diinduksi Isoproterenol

Secara umum, berbagai prosedur untuk menginduksi IM dan hipertrofi patologis pada hewan coba dilakukan dengan teknik-teknik pembedahan seperti ligasi *arteria coronaria*,^{27,28} *aortic banding*,²⁹ atau pemberian agonis β -adrenergik dengan implantasi *osmotic minipump*.^{30,31} Teknik-teknik yang invasif ini tentunya akan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas serta kemungkinan adanya *confounding effects* pada hewan coba akibat operasi sehingga prosedur induksi IM yang relatif noninvasif menjadi suatu keuntungan.

Isoproterenol (L- β -(3,4-dihydroxyphenyl)- α -isopropylaminoethanol hydrochloride) adalah suatu agen simpatomimetik sintetik yang bekerja sebagai agonis reseptor β -adrenergik. Injeksi secara subkutan dengan dosis yang adekuat pada hewan coba dapat menginduksi IM^{32,33} (terutama di daerah subendokardium pada ventrikel kiri dan septum interventrikular).^{34,35} Fase akut IM yang diinduksi isoproterenol ini meliputi perubahan-perubahan pada metabolisme, biokimia, histopatologi, tekanan darah, denyut jantung, elektrokardiogram (EKG), dan

disfungsi ventrikel kiri yang serupa dengan perubahan yang juga terjadi pada pasien-pasien IM.³²⁻³⁶ Model IM dengan isoproterenol ini dinilai sebagai prosedur yang sederhana, noninvasif, reliabel, serta dapat menghindari potensi efek-efek perancu akibat prosedur yang lebih invasif. Atas dasar pertimbangan-pertimbangan tersebut, teknik ini sangat baik dimanfaatkan sebagai model untuk meneliti efek pelbagai agen kardioprotektif pada penyakit-penyakit jantung iskemik.^{32,37}

Administrasi katekolamin dosis tinggi maupun rilis katekolamin endogen tubuh yang berlebihan akan menguras cadangan energi kardiomiosit. Hal ini menyebabkan terjadinya perubahan biokimiawi dan struktural sel yang akan berakibat pada rusaknya kardiomiosit secara ireversibel dan kematian jaringan.³⁵ Sel-sel otot jantung yang bertahan hidup kemudian akan melakukan adaptasi hipertrofi untuk mengkompensasi kontraktilitas dan curah jantung yang menurun. Ironisnya, proses ini pada akhirnya justru bersifat maladaptif dan cenderung akan merugikan.⁹

Mekanisme lebih detail yang mendasari efek kardiotoksik isoproterenol dosis tinggi hingga mampu menginduksi IM antara lain yaitu oleh karena faktor-faktor berikut yang saling berinteraksi:

- (1) hipoksia dan iskemia fungsional,
- (2) insufisiensi koroner,
- (3) perubahan patologis pada metabolisme,
- (4) penurunan cadangan fosfat berenergi tinggi,
- (5) peningkatan berlebihan ion kalsium intrasel,

(6) perubahan patologi pada kandungan elektrolit, dan

(7) stres oksidatif.³⁵

Atas dasar ini, isoproterenol dinilai dapat menginduksi IM tipe 2 sesuai klasifikasi yang digunakan dalam *universal classification of myocardial infarction*.

2.1.3 Cardiac Remodeling dan Hipertrofi Jantung

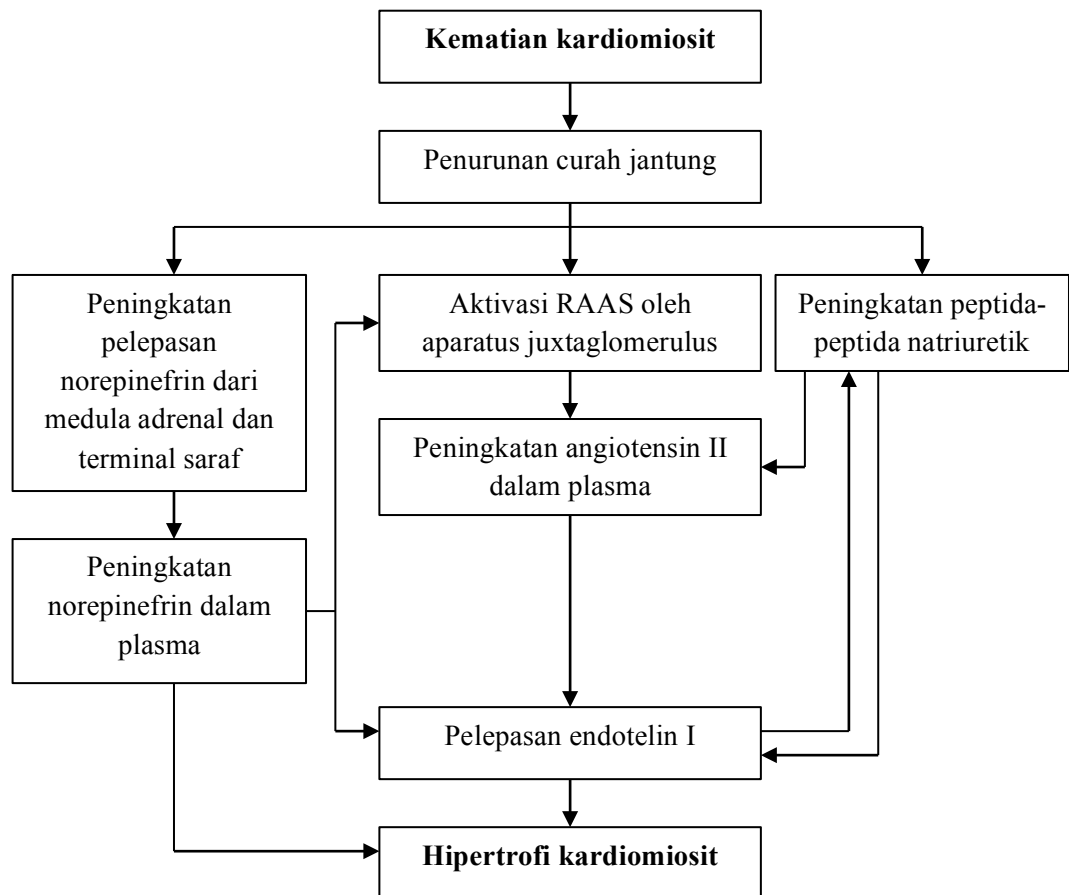
Cardiac remodeling adalah suatu mekanisme ekspresi genom yang mengakibatkan perubahan-perubahan molekular, selular, dan interstitial pada jantung serta bermanifestasi klinis sebagai perubahan fungsi, bentuk, serta ukuran jantung akibat beban berlebih maupun jejas patologi pada organ tersebut.⁹ *Remodeling* dapat bersifat fisiologis (seperti saat periode pertumbuhan normal) atau patologi akibat IM, kardiomiopati, hipertensi, maupun penyakit katup jantung.¹⁰ Meskipun etiologi dari pelbagai penyakit tersebut berbeda-beda, peristiwa mekanik, biokimia, dan molekular yang mendasarinya dalam beberapa aspek memiliki jalur patogenesis yang sama.⁹

Pada *cardiac remodeling* pasca-IM, kematian akut sel-sel miokardium menyebabkan terjadinya peningkatan beban pada jantung secara mendadak dan induksi *remodeling* baik pada area perbatasan infark hingga yang jauh dari area nekrosis. Hal tersebut memicu suatu kaskade pensinyalan intraselular biokimiawi yang menginisiasi dan mengatur perubahan-perubahan reparatif pada jantung berupa hipertrofi, dilatasi, serta pembentukan kolagen. *Cardiac remodeling* akan terus berlanjut hingga beban yang dialami mampu teratasi. Proses ini dapat berlangsung berminggu-minggu, berbulan, bahkan bertahun-tahun lamanya

tergantung ukuran, lokasi, dan transmuralitas dari infark, patensi arteri yang terlibat infark, serta faktor-faktor tropik lokal.¹⁰

Miokardium terdiri dari tiga komponen yang saling terintegrasi yaitu miosit, matriks ekstraselular, dan mikrosirkulasi kapiler. Komponen-komponen tersebut membentuk satu kesatuan unit kontraktile. Ketiga aspek ini penting untuk memahami proses *remodeling* dan sebagai prinsip rasional yang mendasari dalam upaya terapeutik. Kardiomyosit adalah sel terdiferensiasi yang berfungsi untuk menghasilkan daya pompa secara kolektif dengan cara berkontraksi. Matriks ekstraselular berfungsi sebagai tahanan agar jantung tetap toleran terhadap stres mekanik. Matriks ini juga berperan menjaga hubungan spasial antara miosit dan kapiler sehingga terbentuk suatu unit kontraktile yang kokoh untuk optimalisasi kerja jantung dan pencegahan timbulnya deformasi sarkomerik.¹⁰

Infark miokardium memicu migrasi makrofag, monosit, dan neutrofil menuju area infark. Peristiwa ini menginisiasi pensinyalan intraselular dan aktivasi neurohormon untuk melokalisasi respon inflamasi. Perubahan-perubahan hemodinamik dalam sirkulasi yang dipengaruhi oleh luas infark, stimulasi sistem saraf simpatis dan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), serta pelepasan peptida-peptida natriuretik memperantarai terjadinya *cardiac remodeling*, khususnya hipertrofi (Gambar 3).¹⁰ Mediator-mediator lain yang juga diduga berpengaruh yaitu endotelin, sitokin-sitokin (*tumor necrosis factor* [TNF], interleukin), produksi *nitric oxide* (NO), dan stres oksidatif.⁹



Gambar 3. Patogenesis hipertrofi dalam *cardiac remodeling*¹⁰

Remodeling pasca-IM terbagi menjadi dua fase yaitu fase awal (≤ 72 jam) dan fase akhir (> 72 jam). Fase awal adalah ekspansi area infark, dilatasi regional, dan penipisan dinding pada daerah infark.^{9,10} Fase akhir melibatkan ventrikel secara global yang berhubungan dengan hipertrofi, dilatasi, dan distorsi bentuk ventrikel. Kecepatan progresi *cardiac remodeling* dipengaruhi oleh etiologi yang mendasari, kejadian ulangan (seperti pada MI rekuren), genotipe, intervensi terapeutik, dan faktor lainnya (seperti kondisi iskemia atau aktivasi neuroendokrin).⁹ Kegagalan dalam memperbaiki dan mengatasi peningkatan *wall stress* merupakan stimulan

kuat yang menginduksi terjadinya hipertrofi melalui mekanoreseptor dan pensinyalan intraseluler, seperti pelepasan angiotensin II, sehingga dihasilkan unit-unit kontraktil baru.

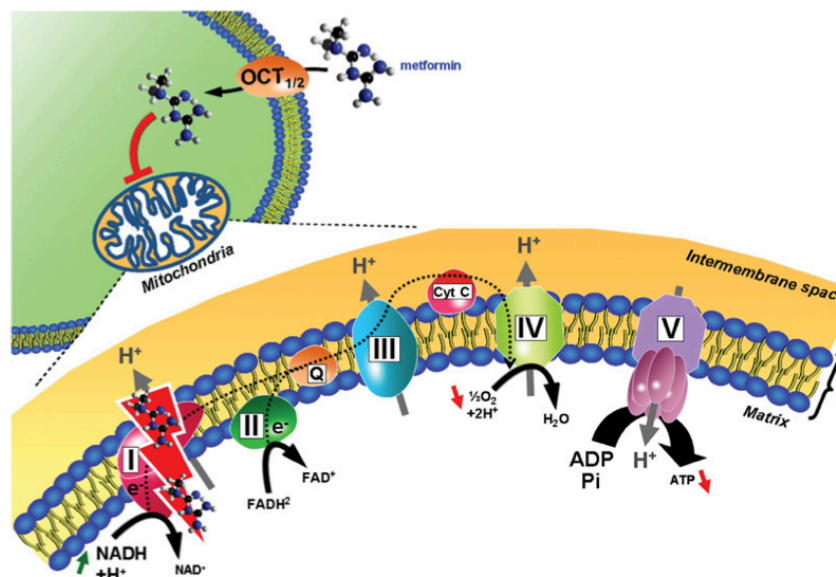
Pada awalnya, hipertrofi miosit merupakan suatu respon adaptif pada *remodeling* pasca-IM agar *wall stress* yang berlebihan dapat terdistribusi secara lebih merata, menyeimbangkan beban jantung yang meningkat, menstabilisasi fungsi kontraktil, serta mencegah dilatasi dan deformasi jantung lebih jauh. Namun, pada akhirnya aktivasi terus-menerus oleh sistem neurohormonal cenderung akan merugikan jantung yang berakibat pada terjadinya vasokonstriksi yang berlebihan, ekspansi volume jantung, dan penurunan fungsi jantung. Peningkatan *wall stress* lebih lanjut, yang merupakan salah satu determinan tingkat konsumsi oksigen miokardium, akan menimbulkan ketidakseimbangan energi dan kondisi iskemia yang makin memperburuk kondisi jantung.⁹ Oleh sebab itu, secara umum *cardiac remodeling* dianggap sebagai isyarat bahaya yang berhubungan dengan progresi gagal jantung dan morbiditas serta mortalitas dengan prognosis buruk. Pelbagai parameter hipertrofi jantung seperti luas penampang kardiomiosit, rasio antara berat jantung dan berat badan (BJ/BB), serta rasio antara berat jantung dan panjang tibia (BJ/PT) dapat dijadikan indikator yang sederhana untuk menilai hipertrofi miokardium.³⁸ Hipertrofi jantung pada *cardiac remodeling* pasca-IM merupakan determinan krusial dalam perjalanan klinis gagal jantung sehingga upaya terapeutik untuk menekan dan mencegah progresinya menjadi salah satu target utama dalam terapi pasca-IM.¹²

2.2 Metformin

Metformin dikenal sebagai obat lini pertama terpilih bagi penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Obat ini berkerja sebagai agen antihiperglikemia dengan cara memperbaiki sensitivitas insulin pada jaringan perifer maupun hepar, menurunkan glukoneogenesis basal hepar, meningkatkan *uptake* dan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer, serta menurunkan nafsu makan dan berat badan. Dalam beberapa tahun terakhir, pelbagai indikasi baru yang potensial terkait pemanfaatan metformin dalam praktik klinik mulai muncul.¹⁴

Dalam suatu analisis yang dilakukan oleh *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), para pasien *overweight* yang diobati dengan metformin menunjukkan adanya penurunan risiko komplikasi kardiovaskular terkait diabetes dan mortalitas secara umum dibandingkan pasien-pasien yang mendapat obat konvensional lain dengan efek antihiperglikemia sebanding.¹⁶ Hal ini mengindikasikan adanya efek kardioprotektif potensial dari metformin yang independen dari pengaruhnya sebagai agen antihiperglikemia. Sejumlah studi eksperimental laboratoris, baik *in vitro* maupun *in vivo*, yang menilai efek pemberian metformin terhadap parameter-parameter hipertrofi pada jantung nondiabetes membuktikan bahwa obat ini dapat berperan sebagai agen antihipertrofi yang potensial.¹⁸⁻²⁰ Studi-studi eksperimental sebelumnya menyatakan bahwa sebagian besar efek kardioprotektif metformin diperantarai oleh kemampuannya dalam mengaktivasi *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK)^{21,22} dan sejumlah yang lain bersifat independen dari AMPK.³⁹

Meskipun demikian, mekanisme metformin dalam mengaktivasi AMPK tidak terjadi secara langsung. Metformin mengihibisi kompleks I pada rantai respirasi mitokondria tanpa mempengaruhi kompleks lainnya. Hal ini menyebabkan turunnya laju oksidasi NADH, pompa proton yang melintasi membran mitokondria, dan laju konsumsi oksigen sehingga terjadi penurunan gradien proton dan sintesis ATP dari ADP dan P_i . Efek sekunder reduksi yang *temporer* pada status energi selular ini kemudian mengaktivasi AMPK (Gambar 4).⁴⁰



Gambar 4. Kompleks I rantai respirasi mitokondria sebagai target metformin⁴⁰

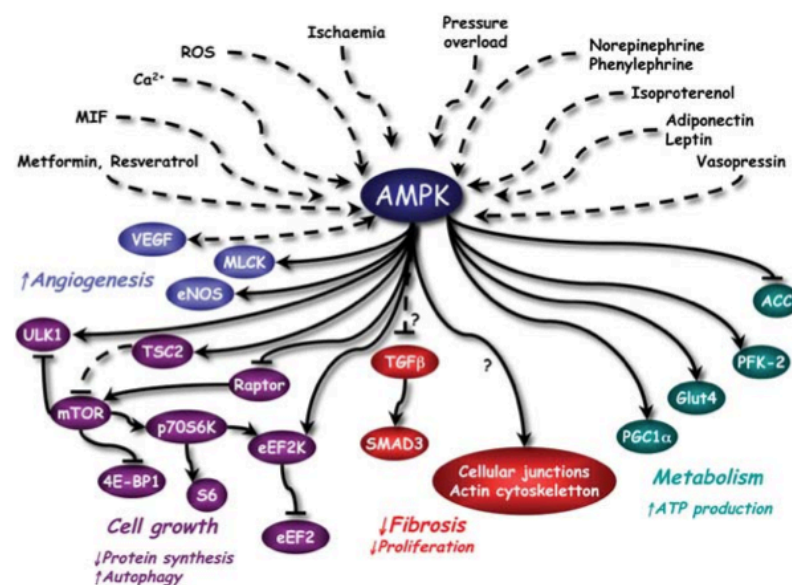
AMPK adalah suatu kompleks heterotrimer yang terdiri dari satu subunit katalitik (α) dan dua subunit regulator (β dan γ). Tiap subunit memiliki bentuk isoform yang multipel ($\alpha 1$ dan $\alpha 2$, $\beta 1$ dan $\beta 2$, serta $\gamma 1$, $\gamma 2$, dan $\gamma 3$) sehingga terdapat 12 kombinasi yang mungkin sebagai kesatuan holoenzim. Subunit katalitik mengandung domain kinase protein dan sebuah residu threonin (Thr172) yang dapat terfosforilasi oleh kinase-kinase *upstream* sehingga AMPK teraktivasi.⁴¹ AMPK dapat teraktivasi oleh adanya peningkatan rasio AMP/ATP

intraselular akibat ketidakseimbangan antara produksi dan konsumsi ATP. AMPK juga dapat teraktivasi secara independen dari nukleotida adenin melalui perubahan yang terjadi pada konsentrasi kalsium atau peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS). Apapun stimulusnya, aktivasi AMPK tetap memerlukan fosforilasi oleh kinase-kinase *upstream* pada residu Thr172 subunit α sebagai prasyarat. Beberapa kondisi yang dapat mengubah konsentrasi AMP dan mengaktivasi AMPK akan secara langsung berkaitan dengan perubahan pada konsentrasi ATP seperti pada keadaan iskemia dan pengaruh pemberian metformin sebagai agen inhibitor kompleks respirasi mitokondria.^{42,43}

AMPK yang telah teraktivasi ditujukan untuk restorasi energi selular dengan cara menghentikan jalur-jalur anabolik selular yang menyita ATP melalui fosforilasi enzim-enzim metabolik dan pelbagai faktor transkripsi yang penting.^{41,44} Proses-proses biosintesis, seperti glukoneogenesis, glikogenolisis, lipogenesis, sintesis kolesterol, dan sintesis protein akan dihambat. Di lain pihak, penggunaan glukosa, oksidasi asam lemak, dan biogenesis mitokondria terstimulasi^{41,42,44} sehingga keseimbangan energi selular dapat pulih kembali. AMPK juga menghambat stres oksidatif intraselular kardiomyosit dengan menginduksi sistem anti-oksidan untuk menurunkan kadar ROS.⁴⁵

AMPK diketahui mampu menghambat jalur *mammalian target of rapamycin* (mTOR) yang berperan dalam kontrol sintesis protein dan pertumbuhan sel^{42,44} pada hipertrofi jantung. *Downstream* dari mTOR yaitu *p70 ribosomal S6 protein kinase* (p70S6K) dan *4E-binding protein-1* (4EBP1) juga terlibat peran serupa.^{46,47} Selain itu, AMPK secara langsung memfosforilasi *eukaryotic elongation factor 2*

kinase (eEF2K) sehingga terjadi inhibisi elongasi protein hipertrofik yang dimediasi oleh fosforilasi eEF2.⁴⁸ Faktor-faktor lain yang berhubungan dengan AMPK lebih detail dideskripsikan lebih lanjut dalam ilustrasi di bawah (Gambar 5). Meskipun demikian, mekanisme lengkap yang bisa menjelaskan pengaruh keterkaitan antara farmakodinamika metformin dan hipertrofi jantung secara utuh belum sepenuhnya dimengerti dan masih terus diteliti.



Gambar 5. Faktor-faktor yang mempengaruhi AMPK dan efeknya terhadap jantung²²

Sejumlah penelitian terdahulu berhasil membuktikan efek antihipertrofi metformin pada pelbagai parameter-parameter hipertrofi jantung seperti BJ/BB,^{19,20,24} ketebalan dinding ventrikel kiri,²⁰ dan sintesis protein terkait hipertrofi jantung.¹⁸ *Survival rate* pada hewan coba pasca-IM juga meningkat dengan administrasi metformin.²⁴ Meskipun demikian, ada sebagian studi yang menyatakan bahwa metformin tidak berpengaruh terhadap parameter hipertrofi^{23,49} dan kesintasan.²⁵ Kemungkinan, kesenjangan tersebut muncul akibat adanya perbedaan model induksi hipertrofi pada hewan coba dan metode yang digunakan,

termasuk di antaranya yaitu dosis dan cara pemberian metformin. Namun, fakta apakah terapi metformin memiliki efek yang protektif terhadap *outcome* kardiovaskular, terutama hipertrofi, dan kesintasan diperlukan konfirmasi lebih lanjut. Studi spesifik yang lebih relevan pada masing-masing model serta metode terkait patogenesis hipertrofi tertentu mungkin berbeda dan dapat berpengaruh terhadap mekanisme metformin sebagai agen kardioprotektif.